

0008585505

WPI ACC NO: 1998-120455/

Related WPI Acc No: 1999-444314

XRAM Acc No: C1998-039595

Composition comprises cyclodextrin, optionally saccharide and diol compound  
- i.e. 2-amino-2-(2-(4 octyl-phenyl)ethyl) propane-1,3-diol for treating  
autoimmune diseases

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Inventor: CHIBA K; FUJII T; KUMA R; MISHINA T; SAKAI A

Patent Family (3 patents, 76 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
WO 1998003162	A1	19980129	WO 1997JP2448	A	19970715	199811 B
AU 199734608	A	19980210	AU 199734608	A	19970715	199827 E
JP 2002241272	A	20020828	JP 1996189380	A	19960718	200272 E

Priority Applications (no., kind, date): JP 1996189380 A 19960718

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
WO 1998003162	A1	JA	20	0	

National Designated States, Original: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH  
CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS  
LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR  
TT UA UG US UZ VN YU ZW

Regional Designated States, Original: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR  
IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

AU 199734608	A	EN		Based on OPI patent	WO 1998003162
JP 2002241272	A	JA	5		

#### Alerting Abstract WO A1

Composition comprises 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl]  
propane-1,3-diol (I) or its acid addition salt, cyclodextrin and carriers  
or diluents.

USE - (I) is known see WO9408943-A1 and is useful for inhibiting  
rejection reactions against transplantation of organs or bone marrow, for  
maintenance immunotherapy or for treating autoimmune diseases such as  
rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, graft versus host disease,  
diabetes and its complications, sarcoidosis, juvenile asthma, mucosa and  
blood vessel inflammatory disorders (eg. gastric ulcers), Good Pastures  
disease, bacterial infections, coeliac inflammation and amyloidosis.

ADVANTAGE - The composition is water soluble, can be used to prepare  
injection solutions and does not irritate the skin.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: COMPOSITION; COMPRISE;  
CYCLODEXTRIN; OPTION; SACCHARIDE; DIOL; COMPOUND; AMINO; OCTYL; PHENYL;  
ETHYL; PROPANE; DI; OL; TREAT; DISEASE

#### Class Codes

International Classification (Main): A61K-031/135

(Additional/Secondary): A61K-047/26, A61K-047/36, A61K-047/40, A61K-009/08

File Segment: CPI

DWPI Class: B05

Manual Codes (CPI/A-M): B04-C02B1; B07-A02; B10-A07; B10-B03B; B14-A01;  
B14-C01; B14-C09B; B14-E08; B14-G02C; B14-G02D; B14-K01A; B14-N17C;  
B14-S04

Original Publication Data by Authority

**Australia**

Publication No. AU 199734608 A (Update 199827 E)  
Publication Date: 19980210  
Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)  
Inventor: SAKAI A  
KUMA R  
FUJII T  
MISHINA T  
CHIBA K  
Language: EN  
Application: AU 199734608 A 19970715 (Local application)  
Priority: JP 1996189380 A 19960718  
Related Publication: WO 1998003162 A (Based on OPI patent )  
Original IPC: A61K-31/135(A) A61K-9/08(B) A61K-47/26(B) A61K-47/36(B)  
Current IPC: A61K-31/135(A) A61K-9/08(B) A61K-47/26(B) A61K-47/36(B)

**Japan**

Publication No. JP 2002241272 A (Update 200272 E)  
Publication Date: 20020828  
\*\*MEDICINAL COMPOSITION\*\*  
Assignee: MITSUBISHI PHARMA CORP (YOSH)  
Inventor: SAKAI ATSUSHI  
KUMA RUMIKO  
FUJII TSUNEO  
MISHINA TADASHI  
CHIBA KENJI  
Language: JA (5 pages)  
Application: JP 1996189380 A 19960718 (Local application)  
Original IPC: A61K-31/135(A) A61K-47/40(B)  
Current IPC: A61K-31/135(A) A61K-47/40(B)

**WIPO**

Publication No. WO 1998003162 A1 (Update 199811 B)  
Publication Date: 19980129  
\*\*MEDICINAL COMPOSITIONS\*\*  
Assignee: YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., 6-9, HIRANO-MACHI  
2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI OSAKA 541, JP (YOSH)  
Inventor: SAKAI, ATSUSHI, YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.,  
YOSHITOMI FACTORY, 955, OAZA-KOIWAI YOSHITOMI-MACHI, CHIKUJO-GUN  
FUKUOKA 871, JP  
KUMA, RUMIKO, YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., YOSHITOMI  
FACTORY, 955, OAZA-KOIWAI YOSHITOMI-MACHI, CHIKUJO-GUN FUKUOKA 871, JP  
FUJII, TSUNEO, YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., YOSHITOMI  
FACTORY, 955, OAZA-KOIWAI YOSHITOMI-MACHI, CHIKUJO-GUN FUKUOKA 871, JP  
MISHINA, TADASHI, YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., YOSHITOMI  
FACTORY, 955, OAZA-KOIWAI YOSHITOMI-MACHI, CHIKUJO-GUN FUKUOKA 871, JP  
CHIBA K  
Language: JA (20 pages, 0 drawings)  
Application: WO 1997JP2448 A 19970715 (Local application)  
Priority: JP 1996189380 A 19960718  
Designated States: (National Original) AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH  
CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS  
LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR

TT UA UG US UZ VN YU ZW  
(Regional Original) AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC  
MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

Original IPC: A61K-31/135(A) A61K-9/08(B) A61K-47/26(B) A61K-47/36(B)

Current IPC: A61K-31/135(A) A61K-9/08(B) A61K-47/26(B) A61K-47/36(B)

Original Abstract: Medicinal compositions which can be processed into solutions and are useful in inhibiting rejection reactions against the transplantation of organs or bone marrow, in the maintenance immunotherapy therefor or in treating autoimmune diseases, characterized by containing 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)propane-1,3-diol or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof and cyclodextrins optionally together with saccharides, if required.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-241272

(P2002-241272A)

(43) 公開日 平成14年 8 月28日 (2002. 8. 28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/135	ABA	A 6 1 K 31/135	ABA 4 C 0 7 6
	ABL		ABL 4 C 2 0 6
47/40		47/40	C

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-189380

(22) 出願日 平成 8 年 7 月18日 (1996. 7. 18)

(71) 出願人 000006725

三菱ウェルファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号

(72) 発明者 酒井 淳

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社製剤技術センター内

(72) 発明者 熊 ルミ子

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社製剤技術センター内

(74) 代理人 100066304

弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬処方組成物

(57) 【要約】

【課題】 液剤として処方し得る医薬組成物を提供する。

【解決手段】 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類、必要に応じてさらに糖類からなる医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類からなる医薬組成物。

【請求項2】 シクロデキストリン類が天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 糖類を含有してなる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】 糖類が単糖または二糖類である請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖または白糖である請求項3または4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、有効成分として2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬処方組成物に関する。さらに詳しくは、臓器（腎臓、肝臓、心臓、小腸等）または骨髓移植時の拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に適した、液剤として処方しうる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、たとえば、国際公開WO94/08943号公報により臓器または骨髓移植における拒否反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病等の様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用であることが知られている。

【0003】 これら化合物を、たとえば臓器または骨髓移植直後の患者に投与する場合、経口投与は困難であり、また、薬効を速やかに発現させる必要がある。このような状況から注射剤の提供が望まれていた。また、眼疾患には、点眼液による処置が適しており、その処方に適した液剤の提供が望まれている。ところで、前記特許出願明細書には、注射剤として用いること、およびその具体的処方としてポリエチレングリコールおよびエタノールを溶解剤として用いる旨、開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、ポリエチレングリコールを用いる場合、それに起因する局所刺激性や溶血性の問題がある。したがって、本発明の目的は、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-

（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にシクロデキストリン類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供されることを見出し、本発明を完成するに至った。さらに、糖類、すなわち単糖または二糖類を配合することによって、良好な液剤組成物が得られることも見出した。

【0006】 本発明は、以下の要旨を有する。

（1）2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類からなる医薬組成物。

（2）シクロデキストリン類が天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンである上記（1）に記載の医薬組成物。

（3）糖類を含有してなる上記（1）に記載の医薬組成物。

（4）糖類が単糖または二糖類である上記（3）に記載の医薬組成物。

（5）糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖または白糖である上記（3）または（4）に記載の医薬組成物。

【0007】

【発明の実施の形態】 本発明の構成成分である2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、国際公開WO94/08943号公報に記載された方法によって製造され、好ましくは、2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオール塩酸塩（以下、本化合物と称することもある）があげられる。

【0008】 2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩の配合量は、組成物の全重量に対して0.01～20重量%、特に0.1～10重量%が好ましい。本発明で使用するシクロデキストリン類とは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、ドデカキス-2，6- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、テトラデカキス

ー2, 6- $\alpha$ -メチル $\beta$ -シクロデキストリン、ヘキサデカキス-2, 6- $\alpha$ -メチル $\gamma$ -シクロデキストリン、テトラデカキス-2, 6- $\alpha$ -エチル $\beta$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化された $\alpha$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化された $\beta$ -シクロデキストリン (HP- $\beta$ -CyD)、またはグルコースやマルトースが $\alpha$ -1, 6 グルコシド結合した分岐 $\alpha$ -シクロデキストリンもしくは分岐 $\beta$ -シクロデキストリンなどがあげられ、それらの量は、本化合物に対して等倍量から50倍量、特に10~30倍量が好ましい。

【0009】本発明で使用する糖類の量は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物に対して等倍量から100倍量、特に5倍量から80倍量が好ましい。本発明の医薬組成物の製剤形態は、液剤であって、具体的には注射剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、点滴用剤、経口投与用液剤、吸入剤用液剤、ローション用液剤等であり、好ましくは、注射剤（静脈用、皮下用、筋肉内用等）、点眼剤、点滴用剤である。これらの製剤形態は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

【0010】本発明の組成物中には、上記成分の他に、例えば溶剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤、芳香剤および着色剤等も適宜含有し得る。また、これら添加物は、本発明の組成物を製剤化する際に、配合することもできる。本発明の組成物において、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物は、凍結乾燥品等の無菌固形物として使用することも可能である。たとえば、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物を精製水に溶解して得た溶液を無菌濾過後、バイアル瓶に充填し、次いで真空凍結乾燥して凍結乾燥品とし、これを用時に本発明にて用いるシクロデキストリン類および必要に応じて糖類を含有する水溶液にて溶解するとよい。これら溶解液は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物に対し、5倍量から2000倍量用いる。なお、溶解液には、必要に応じて製剤製造上通常に使用されている溶剤、等張化剤、溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、pH調整剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、芳香剤および着色剤等を加えることができる。前記凍結乾燥品は、通常バイアル瓶に充填され、窒素置換後、ゴム栓にて封栓し、アルミシールを施すことによって、室温でそのま

ま長期間保存が可能となる。また、このような凍結乾燥品は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物にシクロデキストリン類、必要に応じてさらに糖類を混合して得られる水溶液から前記と同様にして調製することもできる。

【0011】本発明の組成物は、液剤として、特に、臓器または骨髄移植後の拒絶反応の抑制やその維持免疫療法、ペーチェット病またはぶどう膜炎等の眼疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療等に使用し得る。さらに詳細には、本発明の外用剤は、従来経口製剤で行われていた各種適応症（臓器または骨髄移植における免疫抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等）の予防または治療に用いることができる。すなわち、本発明組成物は、液剤として器官または組織の移植（たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、脾臓細胞等の移植、異種移植を含む）に対する抵抗または拒絶反応、骨髄または小腸移植による移植片対宿主（GvH）病、自己免疫性疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性骨髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原微生物による感染症の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。本発明組成物は、より特定のには脱毛を予防し、毛芽を形成し、および／または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに使用できる。本発明の組成物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺繊維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明組成物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ペーチェット病に関連したブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜

炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。本発明組成物は、また、粘膜もしくは血管の炎症（たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub>媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎、壊死性大腸炎）、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも使用できる。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純粋赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺繊維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ペグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒症症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。本発明組成物は腸の炎症／アレルギー、たとえばC<sub>o</sub>e<sub>l</sub>i<sub>a</sub>c病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。本化合物は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明組成物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。本発明組成物はまた、抗菌剤用組成物としても使用で

本化合物

α-シクロデキストリン

D-マンニトール

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

本化合物

2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化されたβ-シクロデキストリン

D-マンニトール

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通

き、したがって病原体微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明組成物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、Wegener肉芽腫、活動性慢性肝炎、Evans症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷凝集素症、発作性寒冷色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

【0012】本発明の組成物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスポリン、ラパマイシン、タクロリムス水和物から選択される。

【0013】本発明の組成物は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等により異なり得るが、本化合物を0.00001〜20重量%、好ましくは0.0001〜10重量%含むものを、1日に1回または数回（例えば、2回〜5回）に分けて投与または塗布することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

【0014】

【実施例】以下実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明する。以下の実施例において、特に記載のない限り、割合はすべて重量に基づく。

実施例1

下記組成の本化合物含有注射製剤または点眼剤を製造した。

【0015】

0.1%

1.0%

5.0%

【0016】実施例2

下記組成の本化合物含有注射製剤または点眼剤を製造した。

0.1%

1.0%

5.0%

常の添加剤を配合し得る。

【0017】実施例3

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造し

本化合物  
α-シクロデキストリン

上記組成物を滅菌水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。）にて溶解させ、無菌濾過後、全量10mlをバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤または点眼剤とする。

本化合物  
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化されたβ-シクロデキストリン

上記組成物を滅菌水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。）にて溶解させ、無菌濾過後、全量10mlをバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤または点眼剤とする。

本化合物  
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化されたβ-シクロデキストリン  
塩化ナトリウム

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 【0020】実験例

実施例1および2の製剤に対して、薬安第2号（注射剤の局所障害性に関する試験法（案）、昭和54年1月12日厚生省薬務局安全課）に従い試料溶液を調製し、イングロット（Inglot）らの方法（Biochem. Pharmacol., 第17巻269頁1968年）により540nmでの吸光度を測定した結果、実施例1および2の製剤は、有意に溶血性が低減されていることが判る。

【0021】実施例1の製剤について、5週齢のLEWラットに5日間反復静脈内投与し、尾の腫脹率{（薬物投与群の尾の直径-コントロールの尾の直径）÷コント

ル

0.1%  
1.0%

#### 【0018】実施例4

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造した。

0.1%  
1.0%

#### 【0019】実施例5

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造した。

0.1%  
2.0%  
0.9%

ロールの尾の直径×100}を指標とし局所刺激性の有無を確認した結果、実施例1では0%となり、実施例1の製剤は、局所刺激性を示さないことが判る。

#### 【0022】

【発明の効果】2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にシクロデキストリン類、さらに必要に応じて糖類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 藤居 恒雄  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社製剤技術センター内  
(72)発明者 三品 正  
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社創薬第一研究所内  
(72)発明者 千葉 健治  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社開発研究所内

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 BB24 BB31 CC01  
CC03 CC07 CC10 CC11 CC14  
CC15 CC16 CC17 CC18 CC21  
CC31 DD23 DD38 DD67 EE39W  
FF56 FF67  
4C206 AA01 FA08 KA01 MA02 MA03  
MA05 MA36 NA06 ZA02 ZA08  
ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA51  
ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68  
ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94  
ZA96 ZA97 ZB05 ZB08 ZB13  
ZB15 ZB35 ZC06 ZC35



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-241272

(P2002-241272A)

(43) 公開日 平成14年 8 月28日 (2002.8.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/135	ABA	A 6 1 K 31/135	ABA 4 C 0 7 6
47/40	ABL	47/40	ABL 4 C 2 0 6
			C

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-189380

(22) 出願日 平成8年7月18日 (1996.7.18)

(71) 出願人 000006725

三菱ウェルファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 酒井 淳

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社製剤技術センター内

(72) 発明者 熊 ルミ子

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社製剤技術センター内

(74) 代理人 100066304

弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬処方組成物

(57) 【要約】

【課題】 液剤として処方し得る医薬組成物を提供する。

【解決手段】 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類、必要に応じてさらに糖類からなる医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類からなる医薬組成物。

【請求項2】 シクロデキストリン類が天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 糖類を含有してなる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】 糖類が単糖または二糖類である請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖または白糖である請求項3または4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、有効成分として2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬処方組成物に関する。さらに詳しくは、臓器（腎臓、肝臓、心臓、小腸等）または骨髓移植時の拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に適した、液剤として処方しうる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、たとえば、国際公開WO94/08943号公報により臓器または骨髓移植における拒否反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病等の様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用であることが知られている。

【0003】これら化合物を、たとえば臓器または骨髓移植直後の患者に投与する場合、経口投与は困難であり、また、薬効を速やかに発現させる必要がある。このような状況から注射剤の提供が望まれていた。また、眼疾患には、点眼液による処置が適しており、その処方に適した液剤の提供が望まれている。ところで、前記特許出願明細書には、注射剤として用いること、およびその具体的処方としてポリエチレングリコールおよびエタノールを溶解剤として用いる旨、開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、ポリエチレングリコールを用いる場合、それに起因する局所刺激性や溶血性の問題がある。したがって、本発明の目的は、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-

（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にシクロデキストリン類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供されることを見出し、本発明を完成するに至った。さらに、糖類、すなわち単糖または二糖類を配合することによって、良好な液剤組成物が得られることも見出した。

【0006】本発明は、以下の要旨を有する。

（1）2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびシクロデキストリン類からなる医薬組成物。

（2）シクロデキストリン類が天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンである上記（1）に記載の医薬組成物。

（3）糖類を含有してなる上記（1）に記載の医薬組成物。

（4）糖類が単糖または二糖類である上記（3）に記載の医薬組成物。

（5）糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖または白糖である上記（3）または（4）に記載の医薬組成物。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の構成成分である2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、国際公開WO94/08943号公報に記載された方法によって製造され、好ましくは、2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオール塩酸塩（以下、本化合物と称することもある）があげられる。

【0008】2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩の配合量は、組成物の全重量に対して0.01～20重量%、特に0.1～10重量%が好ましい。本発明で使用するシクロデキストリン類とは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、ドデカキス-2，6-O-メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、テトラデカキス

ー2, 6-0-メチルーβ-シクロデキストリン、ヘキサデカキスー2, 6-0-メチルーγ-シクロデキストリン、テトラデカキスー2, 6-0-エチルーβ-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化されたα-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化されたβ-シクロデキストリン (HP-β-CyD)、またはグルコースやマルトースがα-1, 6 グルコシド結合した分岐α-シクロデキストリンもしくは分岐β-シクロデキストリンなどがあげられ、それらの量は、本化合物に対して等倍量から50倍量、特に10~30倍量が好ましい。

【0009】本発明で使用する糖類の量は、2-アミノー2-〔2-〔4-オクチルフェニル〕エチル〕プロパンー1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物に対して等倍量から100倍量、特に5倍量から80倍量が好ましい。本発明の医薬組成物の製剤形態は、液剤であって、具体的には注射剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、点滴用剤、経口投与用液剤、吸入剤用液剤、ローション用液剤等であり、好ましくは、注射剤（静脈用、皮下用、筋肉内用等）、点眼剤、点滴用剤である。これらの製剤形態は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

【0010】本発明の組成物中には、上記成分の他に、例えば溶剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤、芳香剤および着色剤等も適宜含有し得る。また、これら添加物は、本発明の組成物を製剤化する際に、配合することもできる。本発明の組成物において、2-アミノー2-〔2-〔4-オクチルフェニル〕エチル〕プロパンー1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物は、凍結乾燥品等の無菌固形物として使用することも可能である。たとえば、2-アミノー2-〔2-〔4-オクチルフェニル〕エチル〕プロパンー1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物を精製水に溶解して得た溶液を無菌濾過後、バイアル瓶に充填し、次いで真空凍結乾燥して凍結乾燥品とし、これを用時に本発明にて用いるシクロデキストリン類および必要に応じて糖類を含有する水溶液にて溶解するとよい。これら溶解液は、2-アミノー2-〔2-〔4-オクチルフェニル〕エチル〕プロパンー1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物に対し、5倍量から2000倍量用いる。なお、溶解液には、必要に応じて製剤製造上通常に使用されている溶剤、等張化剤、溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、pH調整剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、芳香剤および着色剤等を加えることができる。前記凍結乾燥品は、通常バイアル瓶に充填され、窒素置換後、ゴム栓にて封栓し、アルミシールを施すことによって、室温でそのま

ま長期間保存が可能となる。また、このような凍結乾燥品は、2-アミノー2-〔2-〔4-オクチルフェニル〕エチル〕プロパンー1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩、特に本化合物にシクロデキストリン類、必要に応じてさらに糖類を混合して得られる水溶液から前記と同様にして調製することもできる。

【0011】本発明の組成物は、液剤として、特に、臓器または骨髄移植後の拒絶反応の抑制やその維持免疫療法、パーチェット病またはぶどう膜炎等の眼疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療等に使用し得る。さらに詳細には、本発明の外用剤は、従来経口製剤で行われていた各種適応症（臓器または骨髄移植における免疫抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等）の予防または治療に用いることができる。すなわち、本発明組成物は、液剤として器官または組織の移植（たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、脾臓細胞等の移植、異種移植を含む）に対する抵抗または拒絶反応、骨髄または小腸移植による移植片対宿主（GvH）病、自己免疫性疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性骨髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原微生物による感染症の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。本発明組成物は、より特定のには脱毛を予防し、毛芽を形成し、および／または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに使用できる。本発明の組成物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺繊維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明組成物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、パーチェット病に関連したブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜

炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。本発明組成物は、また、粘膜もしくは血管の炎症（たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub>媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎、壊死性大腸炎）、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも使用できる。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純粋赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺繊維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ベグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒症症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。本発明組成物は腸の炎症／アレルギー、たとえばC<sub>o</sub>e<sub>l</sub>i<sub>a</sub>c病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。本化合物は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明組成物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。本発明組成物はまた、抗菌剤用組成物としても使用で

本化合物	0.1%
α-シクロデキストリン	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

本化合物	0.1%
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化されたβ-シクロデキストリン	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通

き、したがって病原体微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明組成物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、Wegener肉芽腫、活動性慢性肝炎、Evans症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睪丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

【0012】本発明の組成物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、プレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスポリン、ラパマイシン、タクロリムス水和物から選択される。

【0013】本発明の組成物は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等により異なり得るが、本化合物を0.00001～20重量%、好ましくは0.0001～10重量%含むものを、1日に1回または数回（例えば、2回～5回）に分けて投与または塗布することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

【0014】

【実施例】以下実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明する。以下の実施例において、特に記載のない限り、割合はすべて重量に基づく。

実施例1

下記組成の本化合物含有注射製剤または点眼剤を製造した。

【0015】

0.1%
1.0%
5.0%

【0016】実施例2

下記組成の本化合物含有注射製剤または点眼剤を製造した。

0.1%
1.0%
5.0%

常の添加剤を配合し得る。

【0017】実施例3

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造し

本化合物  
 $\alpha$ -シクロデキストリン

上記組成物を滅菌水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。）にて溶解させ、無菌濾過後、全量10mlをバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤または点眼剤とする。

本化合物  
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された $\beta$ -シクロデキストリン

上記組成物を滅菌水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。）にて溶解させ、無菌濾過後、全量10mlをバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤または点眼剤とする。

本化合物  
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された $\beta$ -シクロデキストリン  
塩化ナトリウム

上記組成物を注射用滅菌水にて溶解させ、全量10mlの注射剤または点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 【0020】実験例

実施例1および2の製剤に対して、薬安第2号（注射剤の局所障害性に関する試験法（案）、昭和54年1月12日厚生省薬務局安全課）に従い試料溶液を調製し、イングロット（Inglot）らの方法（Biochem. Pharmacol., 第17巻269頁1968年）により540nmでの吸光度を測定した結果、実施例1および2の製剤は、有意に溶血性が低減されていることが判る。

【0021】実施例1の製剤について、5週齢のLEWラットに5日間反復静脈内投与し、尾の腫脹率（（薬物投与群の尾の直径-コントロールの尾の直径）÷コント

ロール

0.1%  
1.0%

#### 【0018】実施例4

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造した。

0.1%  
1.0%

#### 【0019】実施例5

下記組成の本化合物含有注射剤または点眼剤を製造した。

0.1%  
2.0%  
0.9%

ロールの尾の直径×100}を指標とし局所刺激性の有無を確認した結果、実施例1では0%となり、実施例1の製剤は、局所刺激性を示さないことが判る。

#### 【0022】

【発明の効果】2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にシクロデキストリン類、さらに必要に応じて糖類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 藤居 恒雄  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社製剤技術センター内  
(72)発明者 三品 正  
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社創薬第一研究所内  
(72)発明者 千葉 健治  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社開発研究所内

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 BB24 BB31 CC01  
CC03 CC07 CC10 CC11 CC14  
CC15 CC16 CC17 CC18 CC21  
CC31 DD23 DD38 DD67 EE39W  
FF56 FF67  
4C206 AA01 FA08 KA01 MA02 MA03  
MA05 MA36 NA06 ZA02 ZA08  
ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA51  
ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68  
ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94  
ZA96 ZA97 ZB05 ZB08 ZB13  
ZB15 ZB35 ZC06 ZC35